

**Beitrag zur pathologischen
Histologie
der Heine-Medin'schen Krankheit
im frühen Kindesalter**

Siegfried Kiener

AUS DER PROSEKTUR DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSANSTALT
FÜR PSYCHIATRIE
(Max-Planck-Institut)

Vorstand: Prof. Dr. Schleussing

**Beitrag zur pathologischen
Histologie
der Heine-Medin'schen Krankheit
im frühen Kindesalter**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Siegfried Kiener
aus München

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. H. SCHLEUSSING
Korreferent:	Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan:	Prof. Dr.Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1959



An einem grossen Untersuchungsgut konnte THORMÄHLEN (1958) nachweisen, dass die Art der mikroskopisch nachweisbaren Gehirnveränderungen bei der Encephalomyelitis post vaccinationem weitgehende Abhängigkeit vom Lebensalter zeigt. Der histologische Befund bei der postvaccinalen Encephalomyelitis ist charakterisiert durch perivenös, subependymal und subpial lokalisierte, saumförmig angeordnete Mikrogliazellwucherungen, die verbunden sind mit ebenfalls perivenös gelegenen Nervenfaserverfällen. Anfangs sind dabei die Markscheiden, dann aber auch die Achsenzylinder ergriffen. THORMÄHLEN (1958) vermisste diese Veränderungen des Zentralnervensystems bei Kindern der ersten beiden Lebensjahre, obwohl die vorausgehenden klinischen Erscheinungen völlig denen einer Impfencephalitis entsprachen: In angemessenem Intervall nach einer Kuhpockenschutzimpfung entwickelte sich ein schweres cerebrales Krankheitsbild, das in mehr oder weniger kurzer Zeit zum Tode führte. Weder zu Lebzeiten, noch bei der Obduktion fand sich eine andere hinreichende Krankheits- oder Todesursache. Pathologisch-anatomisch fand sich eine Blut-Hirnschrankenstörung mit Austritten ungeformter Blutbestandteile in die Gefässwände und in deren Umgebung mit einer dadurch verursachten, in der Regel sehr starken Volumenvermehrung des Gehirns. Infolge des dadurch stark vermehrten Hirndrucks trat der Tod ein. Seine Befunde konnte THORMÄHLEN (1958) durch entsprechende Angaben im Schrifttum bestätigt finden. Die Frage nach den Gründen dieser altersbedingten Verschiedenheiten im histologischen Bild der postvaccinalen Gehirnschädigung, die in erster Linie auf dem Fehlen perivaskulärer Mikrogliazellwucherungen und Entmarkungen während der ersten beiden Lebensjahre beruhen, musste THORMÄHLEN (1958) unbeantwortet lassen.

Die Frage lag nun nahe, ob bei anderen Formen von Encephalitis ebenfalls altersbedingte Unterschiede im mikroskopischen Bild des Zentralnervensystems nachzuweisen sind, insbesondere ob in gleicher Weise wie bei den postvaccinalen Gehirnschädigungen Mikrogliazellwucherungen und Markscheidenuntergang im frühen Kindesalter ausbleiben. Dabei musste auch an die Möglichkeit gedacht werden, einen Einblick in die ursächliche Verknüpfung zwischen Markscheidenzerfall und Mikrogliazellwucherungen zu erhalten.

Wenn wir uns zur Beantwortung dieser Frage aus den verschiedenen Arten bekannte Encephalomyelitiden die Heine-Medin'sche Krankheit (Poliomyelitis acuta anterior) ausgewählt haben, waren dafür mehrere Gründe massgebend. Einmal konnten unsere Erhebungen nur dann von Wert sein, wenn ihnen ein grosses Untersuchungsmaterial zugrunde lag. Vor allen anderen Formen von Entzündung des Zentralnervensystems war diese Bedingung mit Abstand nur bei der Heine-Medin'schen Krankheit erfüllt. Zum anderen war es notwendig, die eigenen Befunde durch solche aus dem

dung des Zentralnervensystems war diese Bedingung mit Abstand nur bei der Heine-Medin'schen Krankheit erfüllt. Zum anderen war es notwendig, die eigenen Befunde durch solche aus dem Schrifttum zu erweitern und zu ergänzen. Dafür stehen uns gerade über die Heine-Medin'sche Krankheit besonders viele und besonders ausführliche Publikationen zur Verfügung, die uns erschöpfende Auskunft über Art und Lokalisation des entzündlichen Prozesses im Zentralnervensystem geben. Schließlich schien es uns nicht ganz ohne Bedeutung zu sein, daß die histologisch nachweisbaren Veränderungen bei der Heine-Medin'schen Krankheit insofern in einem gewissen Gegensatz zu denen der postvaccinalen Encephalitis stehen, als der Schwerpunkt des entzündlichen Geschehens in der grauen Substanz liegt, wohingegen die weiße Substanz zwar beteiligt, aber weit geringer verändert ist. Ihr Nachweis und ihre Deutung wird dadurch wesentlich erleichtert.

Für unsere Erhebungen standen uns 56 Fälle von Heine-Medin'scher Erkrankung im Alter von 11 Monaten bis zu 67 Jahren zur Verfügung. Mit 3 Ausnahmen, einer abgelaufenen und gliös vernarbten Form sowie 2 subchronisch verlaufende Fälle, betrug die Krankheitsdauer 2 bis 18 Tage.

Die von uns erhobenen Befunde an der grauen Substanz stimmen im großen und ganzen mit denen überein, die in Einzelarbeiten (KÖRNYEY (1933), HORANY-HECHST (1935), PETERS (1938, 1938) u. a.) sowie in Handbuchartikeln und Monographien (SPATZ (1930), HEINLEIN (1939), PETTE (1942), PETTE und KALM (1953) und van BOGAERT (1958)) eingehend und nahezu übereinstimmend beschrieben wurden. Sie sollen deshalb von uns nur insoweit näher besprochen werden, als sie für unsere Fragestellung von Bedeutung sind, insbesondere aber soweit sie die Beteiligung der Nervenfasern und der Mikroglia betreffen. Bei allen von uns untersuchten Fällen standen die Veränderungen an den Vorderhörnern des Rückenmarks im Vordergrund. Regelmäßig, wenn auch weniger stark waren auch die Hinterhörner, die Clark'schen Säulen und die Seitenhörner beteiligt, wobei der Befund an den Seitenhörnern am wenigsten ausgesprochen war. Neben einem mehr oder weniger ausgedehntem Ganglienzerfall fanden sich in den früh verstorbenen Fällen Leukocytenansammlungen, die jedoch rasch einer Wucherung von Mikrogliazellen Platz machen. In frischen Fällen zeigten sich vereinzelt kleine Blutaustritte, die jedoch keineswegs die Regel darstellten, während eine oedematöse Durchtränkung des Gewebes zu den regelmäßigen Befunden von Frühfällen gehört. Neben den gewucherten Mikrogliazellen spielen teils innerhalb der Gefäßwände, teils mehr diffus ausgebreitet Ansammlungen von Lymphocyten, spärlicher auch Plasmazellen eine wichtige Rolle.

In Übereinstimmung mit den Angaben von HORANY-HECHST (1935) beobachteten auch wir eine erhebliche Stabilität der extrazellulären Fibrillen und der Markscheiden, während das intrazelluläre Fibrillenwerk bereits vor dem Untergang der Nervenzelle nicht mehr dargestellt werden kann. Immerhin konnten auch wir Markscheidenuntergang und Degenerationserscheinungen an ihnen innerhalb der entzündlich veränderten grauen Substanz, vornehmlich in den Rückenmarksvorderhörnern beobachten.

Die eben geschilderten Veränderungen finden sich, wenn auch nicht in allen Fällen, aber doch häufig und in verschiedener Ausdehnung und Intensität auch in der Medulla oblongata, in der Brücke, in der Umgebung des Aquaedukts, des 3. und 4. Ventrikels sowie in der vorderen Zentralwindung. In einzelnen Fällen waren auch Stammganglien und Kleinhirn beteiligt. Gegenüber den geschilderten Veränderungen der grauen Substanz treten die der weißen Substanz in den Hintergrund. Bei einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung kann man sich jedoch leicht davon überzeugen, daß sie in jedem einzelnen Fall, wenn auch in verschiedener Form vorhanden sind. Wie in der grauen Substanz wird in frischen Fällen kaum einmal ein Oedem vermißt, das wohl insofern örtliche Beziehungen zum entzündeten Grau hat, weil es in dessen Nähe am ausgeprägtesten ist, das man aber nicht selten auch in größerer Entfernung davon feststellen kann. Seine oft nicht verkennbare perivasale Lokalisation legt den Zusammenhang mit Veränderungen nahe, die denen einer parainfektösen Encephalomyelitis in jeder Weise gleichen: Innerhalb perivasal gelegenen Markscheidenuntergangs finden sich saumartig angeordnete Mikrogliawucherungen. Dabei spielen in der Gefäßwand gelegene Zellinfiltrate, vorwiegend Lymphocyten eine ganz untergeordnete Rolle oder aber fehlen überhaupt.

Als weitere Veränderungen der weißen Substanz fanden sich diffus angeordnete Mikrogliawucherungen, die in ihrer größten Intensität in unmittelbarer Nachbarschaft der entzündlich veränderten grauen Substanz auftraten, um sich dann allmählich in das anliegende Weiß zu verlieren. Diese Mikrogliawucherungen zeigten sich in erster Linie und am ausgeprägtesten in der Umgebung der Rückenmarksvorderhörner und außerhalb des Rückenmarks in der weißen Substanz des Kleinhirns, besonders um den Nucleus dentatus, und dann in der Marksubstanz des verlängerten Marks.

Von den Veränderungen in der weißen Substanz sind am auffallendsten und deshalb auch am bekanntesten die vorwiegend aus Lymphocyten, vereinzelt auch aus Plasmazellen bestehenden Gefäßwandinfiltrate. Sie liegen sowohl in unmittelbarer Nähe der grauen Substanz, finden sich aber auch oft abseits davon, sodaß es schwer ist, einen Zusammenhang dieser Gefäßwandinfiltrate mit den entzündlichen Veränderungen im Grau einzusehen. Sie sind von den meist spärlichen Gefäßwandinfiltraten innerhalb der oben erwähnten Mikrogliawucherungen mit Markscheidenzerfall ohne weiteres zu unterscheiden. Zum Schluß sei noch kurz auf die Veränderungen an den weichen Hirnhäuten hingewiesen. In nur wenigen Fällen erweisen sie sich als völlig unverändert, doch fehlen in der Regel stärkere diffuse entzündliche Infiltrationen. Meist sieht man mehr oder weniger ausgedehnt fleckförmige Rundzellinfiltrate, von denen oft keinerlei örtlicher Zusammenhang mit den Veränderungen im Gehirn eingesehen werden kann. Im Falle nur kurzer Krankheitsdauer sieht man bisweilen mehr oder weniger ausgedehnt auch leukocytäre Infiltrationen in den Meningen.

Wie schon oben erwähnt wurde, decken sich unsere mikroskopischen Befunde an der grauen Substanz des Zentralnervensystems bei der Heine-Medin'schen

Krankheit im großen und ganzen mit denen anderer Autoren. Daß auf die regelmäßig nachzuweisenden Markscheidenveränderungen innerhalb des entzündlich veränderten Graus nicht immer hingewiesen wurde, liegt offensichtlich an den jeweils angewandten, die Markscheiden nicht darstellenden Färbemethoden der einzelnen Autoren. Dahingegen hat HORANY-HECHST (1935) diesen Veränderungen besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Er gibt zwar an, daß die Markscheiden dem polio-myelitischen Prozeß gegenüber eine sehr große Resistenz aufweisen, fand aber doch in einigen seiner Beobachtungen im Vorderhorn des Rückenmarks erhebliche Markscheidenlichtungen. Zwei seiner Beobachtungen wiesen sogar im Vorderhorn des Rückenmarks umschriebene Markscheidenausfälle mit ziemlich scharfen Rändern auf. Im Innern dieser Entmarkungsherde fanden sich nur einzelne feinkalibrige Markscheidenfasern. Der Rand des Herdes wies an den Markscheiden Degenerationserscheinungen auf. Daß es sich dabei lediglich um eine Verdrängung der Markscheiden durch die Gewebsinfiltrate gehandelt hat, glaubt HORANY-HECHST (1935) dadurch ausgeschlossen zu haben, daß die Dichtigkeit der Achsenzyylinder dabei im wesentlichen nicht gelitten hat. In den betreffenden Herden fand er Fettkörnchenzellen, doch fehlte ein nennenswerter Gliawall. Mit Recht trennt HORANY-HECHST (1935) diese Markscheidenlichtungen von den garnicht so selten nachzuweisenden, meist kleinen Zerfallsherden innerhalb der entzündlich veränderten grauen Substanz, in denen alles Gewebe einschließlich der Nervenfibrillen schwer betroffen ist.

Da sich beide Mal der Markscheidenuntergang im entzündlich veränderten Grau abspielt, läßt sich die dem Markscheidenzerfall geltende Gewebsreaktion, insbesondere die stets vorhandene Mikrogliawucherung aus der Gesamtheit des entzündlichen Geschehens nicht isolieren.

Als Ursache des erstgenannten Markscheidenausfalls nimmt HORANY-HECHST (1935) eine myeloaffine Wirkung des Poliomyelitis-Virus an, während er eine Entstehung auf vasculärer Basis für unwahrscheinlich hält.

Obwohl schon immer bekannt war, daß sich bei der Heine-Medin'schen Krankheit außer den signifikanten Veränderungen der grauen Substanz immer auch die weiße Substanz als verändert erwies, wurde dieser in der Regel weniger oder gar keine Aufmerksamkeit geschenkt. Grund hierfür scheint einmal die gegenüber dem Grau geringere Mannigfaltigkeit und Ausdehnung der Veränderungen zu sein, zum anderen aber auch die Tatsache, daß mit dem mikroskopischen Nachweis der Veränderungen im Grau die Krankheitserscheinungen in der Regel erklärt sind. Was trotzdem die pathologischen Befunde in der weißen Substanz bei der Heine-Medin'schen Krankheit zum Gegenstand von Diskussionen gemacht hat, waren allerdings bisher weniger Art, Ausdehnung, Häufigkeit und klinische Bedeutung dieser Veränderungen, als vielmehr ihre Ursache, insbesondere ihre Abhängigkeit vom Krankheitsprozeß der grauen Substanz.

Gefäßwandinfiltrate in der weißen Substanz des Zentralorgans sind bei der Heine-Medin'schen Krankheit so häufig, daß sie als solche von den einzelnen Autoren oft garnicht erwähnt werden, und erst dann in den Vordergrund rücken, wenn zur Debatte steht, ob diese Gefäßwandinfiltrate primär, d. h. als unmittel-

bare Reaktion auf das Poliomyelitis-Virus oder dessen Toxine entstanden sind (KÖRNYEY (1933, 1933), HORANY-HECHST (1935), PETTE (1929, 1939, 1947), DÖRING (1949)) oder aber ob es sich um eine symptomatische sekundäre Entzündung handelt. Ohne auf diese außerhalb des Rahmens unserer Arbeit liegende Diskussion näher einzugehen, sei auf die Ausführungen von LINK und SCHLEUSSING (1958) hingewiesen, in denen die lymphocytären Gefäßwandinfiltrationen im Zentralnervensystem als Anpassung an notwendig werdende Leistungen lytischer, peptischer und resorptiver Art angesehen werden, welche zur Verarbeitung körperfremder oder körperfremd gewordener Stoffe nötig werden. Schließt man sich dieser Meinung an, verliert die Frage, ob "primär entzündlich" oder "symptomatisch" ganz ihre Problematik. Wenn sich die im Weiß gelegenen Gefäßwandinfiltrate in der Nachbarschaft entzündlich veränderter grauer Substanz finden und wenn sie gar mit der Entfernung vom Grau immer geringer werden (HORANY-HECHST (1935)), wäre es wohl gesucht, das Angebot körperfremder oder körperfremd gewordener Stoffe aus einer anderen Quelle zu erwarten als eben aus diesem Entzündungsherd im Grau. Finden sich Gefäßwandinfiltrate in vom Entzündungsherd entfernter liegenden Abschnitten des Weiß - was übrigens nur durch Serienschnitte gesichert werden kann - dürfte man ihre Selbständigkeit erst dann als bewiesen ansehen, wenn die bisher noch recht ungeklärten Abflußverhältnisse der einzelnen Bezirke des Zentralorgans besser bekannt sind.

So wie die Gefäßwandinfiltrate in der weißen Substanz des Zentralnervensystems finden auch die dem entzündlich veränderten Grau benachbarten Mikrogliawucherungen in der Regel keine besondere Würdigung. Obwohl sie, unter anderem abhängig von der Krankheitsdauer, verschieden dicht und verschieden ausgedehnt sein können, werden sie abgesehen von besonderen Frühfällen kaum je vermißt. HORANY-HECHST (1935) geht etwas näher auf sie ein und betont dabei ausdrücklich, daß ihnen kein Markscheidenzerfall zugrunde liegt. Er nennt dabei drei Möglichkeiten ihrer Verursachung: Erstens Reaktion auf Zerfallsprodukte der Ganglienzellen im anliegenden Grau, zweitens Reaktion auf vom Grau her übergreifende Toxine des Virus und drittens Reaktion auf das vom Grau in die Nachbarschaft gelangte Virus selbst. Obwohl zugegeben werden muß, daß mit den zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden eine sichere Entscheidung nicht zu treffen ist, entscheidet sich HORANY-HECHST (1935) wohl mit Recht für einen ursächlichen Zusammenhang dieser Gliazellwucherungen mit Zerfallsprodukten der Ganglienzellen im Grau. Für seine Annahme macht er geltend, daß diese Zellwucherungen dem Ganglienzellzerfall zeitlich nachgeordnet sind.

Von diesen dem entzündeten Grau benachbarten Gliazellvermehrungen sind perivascular gelegene, mit Markscheidenzerfall einhergehende Mikrogliawucherungen der weißen Substanz zu unterscheiden. Nachdem schon SPIELMEYER (1932) auf diesen Befund aufmerksam gemacht hat, bringt PETERS (1938, 1938) eine gebildete nähere Beschreibung der Veränderungen: Es handelt sich um ausgedehnte perivaskuläre gliöse Zellmäntel, welchen vereinzelt auch Leukocyten und Rundzellen beigemischt sind. Sie erinnern an Veränderungen bei der postvaccinalen

und postmorbillösen Encephalitis. Im Markscheidenbild kann man sich von einer deutlichen perivaskulären Entmarkung und im Fettpräparat von der Anwesenheit zahlreicher Fettkörnchenzellen überzeugen. Solche Herde wurden von PETERS (1938, 1938) sowohl im Weiß des Rückenmarks als auch im Marklager des Großhirns gefunden.

Die gleichen Beobachtungen wurden später u. a. von HEINLEIN (1939), KALM (1942, 1950) und MOLLARET, BERTRAND und MOLLARET (1951) gemacht, wobei sie KALM (1942) in nahezu der Hälfte der von ihm untersuchten 31 Fällen fand. Auch HORANY-HECHST (1935) beschreibt perivasale Mikrogliawucherungen, konnte sich aber von einem gleichzeitig vorhandenen Markscheidenzerfall nicht überzeugen. Van BOGAERT (1958) faßt in einem Handbuchartikel über die Heine-Medin'sche Krankheit die Beobachtungen der einzelnen Autoren noch einmal zusammen und bringt dazu zwei sehr gut gelungene Mikrophotos einer von PETERS (1938, 1938) publizierten Beobachtung.

Auf die kausale Genese dieser perivasalen Gliazellwucherungen wird entweder garnicht oder sehr kurz eingegangen und PETERS (1938) steht auf dem Standpunkt, daß es sich nicht um symptomatisch-entzündliche Vorgänge handelt. Das kann nur so aufgefaßt werden, daß er diese Veränderungen auf eine direkte Wirkung des Poliomyelitis-Virus zurückgeführt haben möchte.

Über die nahezu regelmäßige, wenn auch wechselnd starke und in ihrer Qualität nicht ganz einheitliche Beteiligung der weichen Hirnhäute bei der Heine-Medin'schen Krankheit sind sich nahezu alle Autoren einig. Ähnlich aber wie bei den Gefäßwandinfiltraten in der weißen Substanz des Zentralnervensystems geht aber auch hier die Diskussion darüber, ob diese Veränderungen als primär anzusehen sind, also durch das Poliomyelitis-Virus bzw. seine Toxine verursacht wurden, oder aber ob sie sekundär sind, also den entzündlichen Veränderungen im Zentralnervensystem ursächlich nachzuordnen sind. Ohne zu dieser Frage Stellung zu nehmen - sie liegt wieder außerhalb des Rahmens unserer Arbeit -, müssen wir wiederum hervorheben, daß ein Ausschluß der Abhängigkeit von den entzündlichen Veränderungen im Grau des Nervengewebes erst dann mit Sicherheit erfolgen kann, wenn die Nachbarschaft zu diesen Herden durch Serienschritte ausgeschlossen werden konnte und wenn wir über die Abtransportwege aus den einzelnen Bezirken des Nervensystems besser als bisher orientiert sind.

Nachdem wir uns so auf Grund eigener Untersuchungen und solcher anderer Autoren einen Überblick über die histologisch nachweisbaren Veränderungen bei der Heine-Medin'schen Krankheit verschafft haben, können wir versuchen, eine Antwort auf die anfangs gestellte Frage zu finden, ob auch bei der Heine-Medin'schen Krankheit altersbedingte Unterschiede in den mikroskopischen Veränderungen des Zentralnervensystems nachzuweisen sind, insbesondere ob in gleicher Weise wie bei den postvaccinalen Gehirnschädigungen Mikrogliawucherungen und Markscheidenuntergang im frühen Kindesalter ausbleiben.

Zur Beantwortung dieser Frage standen uns die Befunde von 6 Beobachtungen frühkindlicher Heine-Medin'scher Krankheit zur Verfügung, 5 Knaben und 1 Mäd-

chen im Alter von 11 bis 24 Monaten. Unter 56 Fällen, die zu untersuchen wir Gelegenheit hatten, ist dies zweifellos eine relativ kleine Zahl, doch erschien sie uns gross genug für eine Stellungnahme zu der oben gestellten Frage, insbesondere aber gross genug, um richtungweisend für notwendige Kontrolluntersuchungen sein zu können.

Unsystematische und nicht "ad hoc" durchgeführte Untersuchungen lassen leicht den Eindruck entstehen, dass zwischen den Befunden bei frühkindlicher Heine-Medin'scher Krankheit und denen der späteren Lebensalter keinerlei Unterschiede bestehen. Dieser Eindruck wird dadurch verstärkt, dass dies bei den signifikanten Entzündungsprozessen der grauen Substanz des Zentralnervensystem, insbesondere auch der Vorderhörner des Rückenmarks tatsächlich der Fall ist. Art und Intensität der Ganglienzellveränderungen, Art und Intensität der örtlich reaktiven Prozesse mit Auftreten von Leukocyten, Lymphocyten und insbesondere auch Mikrogliazellen lassen altersbedingte Unterschiede nicht erkennen. Um über Unterschiede in der Ausbreitung des entzündlichen Prozesses etwas zu sagen, dazu erschien uns allerdings unser Vergleichsmaterial zu gering.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Markscheidenveränderungen innerhalb der entzündlich veränderten grauen Substanz. Die von verschiedenen Autoren und auch uns dabei nachgewiesenen, teils scharf umschriebenen (HORANY-HECHST (1935)) Entmarkungen konnten wir im frühkindlichen Lebensalter nicht nachweisen. Im Gegensatz hierzu verschwinden in den Zerfallsherden neben allem anderen Gewebe auch die Markscheiden und in der Umgebung zeigen sich Degenerationerscheinungen im Markscheidenbild.

Von den Veränderungen in der weissen Substanz zeigen die Gefässwandinfiltrate weder in der Art der Infiltratzellen, noch in ihrer Ausdehnung, noch in ihrer Lokalisation altersbedingte Unterschiede. Das gleiche gilt für die der entzündlich veränderten grauen Substanz anliegenden Mikrogliawucherungen, es gilt jedoch nicht für die perivasal angeordneten, mit Markscheidenzerfall einhergehenden Gliazellsäume, die wir bei den Fällen frühkindlicher Heine-Medin'scher Krankheit durchweg vermisst haben. Schliesslich müssen noch die entzündlichen Veränderungen der weichen Hirnhäute erwähnt werden, die, sowohl was Qualität und Intensität der Veränderungen betrifft, als auch ihre Ausdehnung, keinerlei Unterschiede aufwiesen, die vom Lebensalter abhängig sein könnten.

Es fehlen somit bei der Heine-Medin'schen Krankheit im frühen Kindesalter die perivenösen Mikrogliawucherungen mit dem damit verbundenen Markscheidenzerfall in der weissen Substanz und die nicht mit Gewebszerfall einhergehenden Entmarkungen der grauen Substanz, während alle übrigen Veränderungen, insbesondere die Mikrogliawucherungen im entzündlich veränderten Grau und die dem Grau benachbarten Mikrogliawucherungen im Weiss, Unterschiede gegenüber den Befunden späterer Lebensalter nicht erkennen liessen.

Um unsere an einer relativ kleinen Zahl von Beobachtungen erhobenen Befunde zu erhärten, haben wir versucht, im einschlägigen Schrifttum Angaben über altersbedingte Verschiedenheiten bei der Heine-Medin'schen Krankheit zu finden.

Unter den zahlreichen Einzelarbeiten und in den zum Teil sehr umfassenden Monographien konnten wir nicht eine einzige finden, in der die erhobenen Befunde nach Lebensalter aufgeschlüsselt waren. Wohl wird in den zahlreichen Arbeiten immer wieder das Lebensalter der untersuchten Fälle angegeben, die erhobenen Befunde aber werden gemeinsam dargestellt und gemeinsam besprochen. An die Möglichkeit lebensalterbedingter Verschiedenheiten ist dabei offensichtlich niemals gedacht worden. Wir müssen uns deshalb bei der Beurteilung und Bewertung unserer Befunde allein auf unsere eigene Beobachtungen stützen. Zuvor ist es jedoch notwendig, kurz auf den Ausgang unserer Fragestellung zurückzukommen.

THORMÄHLEN (1958) hatte bei postvaccinalen Gehirnschädigungen im frühen Kindesalter das Fehlen perivascularer Mikrogliawucherungen und Entmarkungen festgestellt und statt dessen eine Blut-Hirnschrankenstörung mit Austritten ungeformter Blutbestandteile nachweisen können. Die Frage nach dem offensichtlich altersbedingten Fehlen perivascularer Mikrogliawucherungen und Entmarkungen wollte THORMÄHLEN (1958) so lange unbeantwortet lassen, als die Ursache eben dieser Gliawucherungen und Markscheidenveränderungen sowie deren kausale Verknüpfung unbekannt sind. Selbst auf die Beantwortung der Frage, ob die Mikrogliawucherung oder die Demyelinisation das primäre ist, glaubte er verzichten zu müssen. Wir haben nun versucht, bei einer der Encephalomyelitis post vaccinationem völlig wessensfremden Entzündung des Zentralnervensystems, der Heine-Medin'schen Krankheit, Aufklärung über diese unbeantworteten Fragen zu erhalten. Inwieweit uns dies gelungen ist, darüber soll im Folgenden berichtet werden:

Zuerst galt es der Frage nachzugehen, ob die Ursache für das Ausbleiben mikroglöser Zellwucherungen in diesen Zellen selbst zu suchen ist. Über ihre Existenz können Zweifel nicht bestehen, da sie schon gleichzeitig mit der Vascularisation des Gehirns im frühen Entwicklungsalter nachzuweisen sind. Es kann sich also, wie THORMÄHLEN (1958) sich ausdrückt, nur darum handeln, daß der Mikroglia im frühen Kindesalter die Wucherungsfähigkeit fehlt. Gegen diese Annahme liefern uns unsere Befunde bei der Heine-Medin'schen Krankheit schlüssige Beweise. In gleicher Weise wie in den späteren Lebensaltern spielen hier auch bei den Kindern der ersten beiden Lebensjahre Mikrogliawucherungen in der entzündlich veränderten grauen Substanz eine maßgebende, in Qualität und Ausdehnung keine Besonderheiten aufweisende Rolle. Dem Gegenargument, daß die Mikroglia der grauen Substanz in ihrer Reaktionsfähigkeit anders zu beurteilen ist, als die der weißen, können wir damit begegnen, daß die dem entzündlich veränderten Grau benachbarten Mikrogliawucherungen im Weiß auch bei frühkindlichen Fällen von Heine-Medin'scher Krankheit vorhanden sind und sich in keiner Weise von denen der späteren Lebensalter unterscheiden. Die fehlenden Mikrogliazellwucherungen bei den postvaccinalen Gehirnschädigungen der ersten beiden Lebensjahre können somit nicht an der Wucherungsunfähigkeit der Zellen liegen, sondern allein daran, daß der Grund zu einer Hypertrophie und Hyperplasie, eine mit der normalen Größe und Zahl nicht zu bewältigende lytische, peptische und resorptive Leistung, nicht vorhanden ist (LINK und SCHLEUSSING (1958)). Von den im entzündeten Grau

und auch in dessen nächster Nachbarschaft gelegenen Mikrogliazellen wird diese vermehrte Leistung durch die im Entzündungsherd auftretenden Abbauprodukte körpereigener und körperfremder Herkunft gefordert. Daher die Vergrößerung und Vermehrung dieser Zellen.

Bei der typischen Impencephalitis erfordert der regelmäßig nachzuweisende perivasale Markscheidenabbau von der Mikroglia vermehrte Leistungen und damit eine Vergrößerung und Wucherung der Zellen. Bei der frühkindlichen postvaccinalen Hirnschädigung, wo dieser Markscheidenzerfall ausbleibt, fehlen auch die vermehrten Anforderungen, und die wohl vorhandene und reaktionsfähige Mikroglia bleibt unverändert. Der regelmäßig nachzuweisende Austritt ungeformter Blutbestandteile in die Umgebung der Gefäße erfordert offensichtlich keine so große Mehrleistung der Mikroglia, daß sie nicht ohne Zellvergrößerung und Zellvermehrung bewältigt werden könnte.

Wenn uns auch unsere Untersuchungsbefunde bei der Heine-Medin'schen Krankheit keine Antwort auf die Frage nach den Ursachen des fehlenden Markscheidenzerfalls bei der frühkindlichen postvaccinalen Hirnschädigung geben, sind sie doch für das Verständnis des Entmarkungsproblems wichtig genug, um erwähnt zu werden.

Die von uns und von anderen Autoren bei der Heine-Medin'schen Erkrankung nachgewiesenen Entmarkungsherde in der grauen und weißen Substanz fehlen in den von uns untersuchten frühkindlichen Beobachtungen der ersten beiden Lebensjahre. Eine Ausnahme davon machen die im entzündeten Grau gelegenen Zerfallsherde, innerhalb derer mit dem übrigen Gewebe auch die Markscheiden zugrunde gehen. Bei diesen handelt es sich jedoch um Gewebseinschmelzungen die unter ganz anderen Bedingungen entstehen als die sonst nachweisbaren Entmarkungen (HORANY-HECHST (1935)). Im Fehlen von Entmarkungen stimmen also die Beobachtungen bei frühkindlicher Heine-Medin'scher Krankheit und frühkindlicher postvaccinaler Hirnschädigung voll und ganz überein. Diese Übereinstimmung gewinnt noch besondere Bedeutung dadurch, daß die bei der Heine-Medin'schen Krankheit nachzuweisenden perivasalen Entmarkungsherde der weißen Substanz nach dem zweiten Lebensjahr gleichzeitig eine perivasale saumartige Mikrogliawucherung aufweisen, wie sie für die typische Impencephalitis und auch für die anderen parainfektösen Encephalomyelitiden signifikant ist (PETERS (1938, 1938), MOLLARET, BERTRAND und MOLLARET (1951)). Ob für diese morphologisch gleichen Veränderungen auch die gleichen Entstehungsbedingungen gelten, möchten wir offenlassen. Eine Reihe von Autoren (HORANY-HECHST (1935), PETERS (1938, 1938) u. a.) sprechen von einer "myelotropen" oder "myeloaffinen" Wirkung des Poliomyelitis-Virus. Das bei jeder frischen Heine-Medin'schen Krankheit nachzuweisende und oft unverkennbar perivasal akzentuierte Oedem, vor allem auch in der weißen Substanz, muß unserer Meinung nach zumindest daran denken lassen, daß diese Entmarkungen mit einer direkten Einwirkung des Poliomyelitis-Virus nichts zu tun haben, sondern als Oedemfolge anzusprechen sind. Damit würden sich diese perivasalen Entmarkungsherde mit Mikrogliawuche-

rungen in der weissen Substanz bei der Heine-Medin'schen Krankheit und die gleichen Veränderungen bei der typischen Encephalomyelitis post vaccinationem nicht nur gestaltlich, sondern auch pathogenetisch gleichen.

Zusammenfassung

- 1.) Zur Aufklärung der Frage, warum bei den postvaccinalen Hirnschädigungen des frühen Kindesalters die sonst nachzuweisende perivasale Entmarkung mit entsprechender Mikrogliawucherung ausbleibt, wurden zum Vergleich 56 Fälle von Heine-Medin'scher Erkrankung, darunter 6 Kinder im Alter von 11 bis 24 Monaten untersucht.
- 2.) Auch in den ersten beiden Lebensjahren finden sich bei der Heine-Medin'schen Krankheit Mikrogliawucherungen in der grauen Substanz und in der dem entzündeten Grau unmittelbar benachbarten weißen Substanz. Das Fehlen von Mikrogliawucherungen bei den frühkindlichen Impfschäden kann also nicht auf einer lebensalterbedingten Wucherungsunfähigkeit der Mikroglia beruhen.
- 3.) In gleicher Weise wie bei den frühkindlichen Impfschäden des Gehirns fehlen auch bei den frühkindlichen Fällen von Heine-Medin'scher Krankheit die sonst nachzuweisenden Entmarkungen.
- 4.) Es wird zur Diskussion gestellt, ob die Entmarkungsherde bei der Heine-Medin'schen Krankheit Folgen des Oedems und nicht Folgen der direkten Einwirkung des Poliomyelitis-Virus sind.

Literaturverzeichnis

- | | |
|---------------------------------|---|
| van Bogaert, L. | : Poliomyélite antérieur aigue.
In Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie von Henke-Lubarsch. Bd. XIII, Teil II, Nervensystem, S. 244. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958. |
| Döring, G. | : Allgemeinpathologisches zur Lehre von der Poliomyelitis.
Allgemeinpathologische Schriftenreihe. Bd. VIII., S. 82. Hippokrates-Verlag Marquardt und Co. Stuttgart 1949. |
| Heinlein, H. | : Anatomie. Im Buch von H. Kleinschmidt: Die übertragbare Kinderlähmung. Leipzig: S. Hirzel 1939. |
| Horány-Hechst, B. | : Zur Histopathologie der menschlichen Poliomyelitis.
Dtsch. Z. Nervenhk. <u>137</u> , 1 (1935). |
| Kalm, H. | : Gliareaktionen in der weißen Substanz bei Poliomyelitis.
Diss. Hamburg 1942. |
| -- | : Zur Topik des anatomischen Prozesses bei der Heine-Medin'schen Krankheit.
Dtsch. Z. Nervenhk. <u>164</u> , 93 (1950). |
| Környey, St. | : Zur Histopathologie der menschlichen Poliomyelitis.
Dtsch. Z. Nervenhk. <u>130</u> , 75 (1933) |
| -- | : Die Bedeutung der mesodermalen Reaktion und der Systemelektivität in der Pathologie der Poliomyelitis.
Z. Neur. <u>146</u> , 724 (1933). |
| Link, K. und
H. Schleussing. | : Die entzündlichen Vorgänge in ihrer verschiedenen Art und Ausbreitung.
In Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie von Henke-Lubarsch, Bd. XIII. Teil II, Nervensystem, S. 162. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958. |
| Mollaret, P., | : Sur l'existence possible dans la polio- |

- Bertrand, I. und
H. Mollaret.
: myélite antérieur aigue d'un processus
cordonal démyelinisant et sur son even-
tuelle signification.
Presse méd. 1951, 1381.
- Peters, G.
: Zur Anatomie der Poliomyelitis.
Med. Welt 1938, 25.
- : Über den Ausbreitungsbereich des Krank-
heitsvorganges im Zentralnervensystem
bei der Heine-Medin'schen Krankheit.
Münch. med. Wschr. 1938, 1073.
- Pette, H.
: Infektion und Nervensystem.
Dtsch. Z. Nervenhk. 110, 221 (1929).
- : Poliomyelitis.
Med. Welt 1939, 71.
- : Die akut entzündlichen Erkrankungen des
Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme
1942.
- : Heutiger Stand des Poliomyelitisproblems.
Dtsch. med. Wschr. 1947, 625.
- Pette, H. und
H. Kalm.
: Die entzündlichen Erkrankungen des Ge-
hirns und seiner Häute.
In Handbuch der Inneren Medizin. Bd. V.,
Teil III. Neurologie., S. 106. Berlin-
Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
- Spatz, H.
: Encephalitis. In Handbuch der Geistes-
krankheiten von Bumke. Bd. XI., S. 157.
Berlin: Springer 1930.
- Spielmeyer, W.
: Zur Histopathologie und Pathogenese der
Poliomyelitis.
Z. Neur. 142, 159 (1932).
- Thormählen, P.
: Encephalomyelitis post vaccinationem
und Lebensalter.
Beitr. path. Anat. 119, 285 (1958).

Lebenslauf

Wurde am 31.XII. 1928, als Sohn der Eheleute Hans Kiener, Kaffetier, und Käthe Kiener, geb. Lederer, in Landsberg am Lech geboren. Vom 1.4.1935 bis 17.4.1939 besuchte ich die Volksschule in Landsberg am Lech. Vom 17.4.1939 bis 5.1.1944 besuchte ich die Oberschule in Landsberg am Lech. Vom 5.1.1944 bis Dezember 1944 war ich als Luftwaffenhelfer bei der Flak eingezogen. Von 1945 bis 1947 besuchte ich dann die Oberrealschule in Landsberg am Lech und unterzog mich dort am 17.7.1947 der Reifeprüfung. Am 4.10.1948 begann ich mein Studium der Medizin an der Universität München, dort ich 10 Semester besuchte. An der Universität München legte ich 1949 das Vorphysikum, 1951 das Physikum und am 15.12.1953 das Staatsexamen ab. Von 1947 ab bis nach Beendigung meines Studiums war ich in den verschiedensten Berufen als Werkstudent tätig. Vom 15.1.1954 bis 30.4.1954 war ich als Medizinalassistent am Kinder-Krankenhaus München-Schwabing, vom 1.5.1954 bis 30.10.1954 am Krankenhaus des 3. Ordens Nymphenburg (München) auf der Chirurgischen Abteilung, vom 8.11.1954 bis 31.1.1955 an der Krecke-Klinik München (chirurgische Abteilung), vom 1.2.1955 bis 31.5.1955 am Kreiskrankenhaus München-Perlach tätig. Als Assistenzarzt war ich nach der Vollapprobation vom 23.4.1955 an der Privatklinik Dr. Kunz Riefler München (chirurgische Abteilung), dann am Krankenhaus Martha Maria, München-Solln (chirurgische Abteilung) tätig. Seit 15.9.1957 bin ich als chirurgischer Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus München-Nord tätig.

V
F
E
J
V
C
I



